

## Czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem insuliny i występowaniem nowotworów złośliwych – przegląd piśmiennictwa

### *Does the association exist between the insulin application and malignancies – the literature review*

Michał Spych, Anna Rychter, Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Jacek Fijuth

Przeгляд Menopauzalny 2009; 6: 299-302

#### Streszczenie

Insulina oprócz działania metabolicznego wykazuje również słabe bezpośrednie i pośrednie właściwości mitogenne. W wielu badaniach wnioskowano, że cukrzyca jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu wielu nowotworów litych, takich jak rak jelita grubego, piersi i trzustki. Podobne zależności wykazano u chorych z zespołem metabolicznym towarzyszącym cukrzycy, w tym z otyłością, oraz z innymi stanami związanymi ze zwiększonym stężeniem krążącej insuliny. Obserwacje te przyczyniły się do powstania hipotezy, że wzrost tych nowotworów, związany z nieprawidłową ekspresją i funkcją receptorów dla insuliny oraz IGF-1, jest promowany przez insulinę wiążącą się z tymi receptorami. W 2009 r. opublikowano szereg badań, w których wykazano potencjalny związek pomiędzy stosowaniem insuliny przez chorych na cukrzycę a ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej. W pracy autorzy dokonali przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zagadnienia ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej u chorych na cukrzycę leczonych insuliną.

**Słowa kluczowe:** insulina, cukrzyca, nowotwory złośliwe

#### Summary

Although insulin has predominantly metabolic effects, it also has weak direct and indirect mitogenic properties. In a number of studies it has been postulated that diabetes mellitus is associated with an increased risk of mortality from a range of solid tumors, including cancers of the colon, breast and pancreas. Similar associations have been noted with obesity and other conditions associated with increased levels of circulating insulin. These observations have given rise to the hypothesis that growth of these tumors, which are characterized by abnormal expression and function of the insulin and IGF-1 receptors, is promoted by the trophic action of insulin interacting with these receptors. In 2009 a number of series has been published, in which potential association between insulin use and risk of malignant disease in patients with diabetes mellitus was demonstrated. In the study an accessible publications concerned the issue of the risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin has been reviewed.

**Key words:** insulin, diabetes mellitus, tumors

Ryzyko wystąpienia nowotworu u chorych na cukrzycę poddanych leczeniu insuliną było przedmiotem nielicznych prac klinicznych. Zależność pomiędzy stężeniem insuliny we krwi i indukcją nowotworów była natomiast tematem wielu prac laboratoryjnych i epidemiologicznych. Powszechnie znana jest zależność pomiędzy otyłością i towarzyszącym cukrzycy zespołem metabolicznym a występowaniem nowotworów złośliwych. Za efekt ten odpowiada najprawdopodobniej system insulina-insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Powyższą

zależność może modulować zespół metaboliczny towarzyszący hiperinsulinemii.

W warunkach laboratoryjnych potwierdzono wpływ insuliny oraz IGF-1 jako czynników stymulujących proliferację komórkową poprzez układ kinazy tyrozynowej. Proliferację komórkową może dodatkowo promować utrzymujący się w zespole metabolicznym przewlekły stan zapalny, z towarzyszącym zaburzeniem funkcji niektórych cytokin. Wiele danych wskazuje na związek pomiędzy insuliną a indukcją raka piersi, gruczołu kroko-

Adres do korespondencji:

dr med. **Michał Spych**, Zakład Radioterapii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 55 51, e-mail: spychmichal@o2.pl

wego, jelita grubego i trzustki. Wykazano także, że zwiększenie stężenia IGF-1 może mieć niekorzystne znaczenie rokownicze i predykcyjne w analizowanych przypadkach nowotworów. Według danych epidemiologicznych opublikowanych w 2009 r. przez autorów z *Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University* w Nowym Jorku, istnieje silna zależność pomiędzy dużym stężeniem insuliny we krwi i występowaniem raka piersi [1]. Insulina wykazuje wewnątrzkomórkowe, plejotropowe działanie związane z efektem metabolicznym, poprzez przemianę glukozy, białek i lipidów, oraz z efektem promującym proliferację i wzrost komórek, poprzez wpływ na apoptozę i cykl komórkowy. Przy dużych stężeniach IGF-1 pojawia się promocja wzrostu guza nowotworowego. Połączenie insuliny z receptorem dla IGF-1 wykazuje działanie mitogenne na drodze autofosforylacji tego receptora, co prowadzi do generowania sygnałów związanych ze wzrostem i proliferacją. Trudno jednak jednoznacznie rozstrzygnąć, w jakim stopniu za promocję wzrostu nowotworu w warunkach klinicznych odpowiada egzogenna podaż insuliny, a w jakim zespół zaburzeń metabolicznych i molekularnych związanych z cukrzycą. Dane populacyjne pochodzące ze Stanów Zjednoczonych wskazują na związek pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 2 a rakiem okrężnicy, trzustki oraz piersi u kobiet po menopauzie [2]. Ryzyko wystąpienia raka okrężnicy jest u tych chorych wyższe o 30%, trzustki o 50%, a piersi o 20% [3–5]. Występowanie tych nowotworów wiąże się także ze współistniejącą otyłością i opornością na insulinę. W przypadku cukrzycy typu 1 wykazano również podwyższone o ok. 20% występowanie nowotworów, jednakże bez predylekcji w kierunku określonej lokalizacji narządowej [6]. Powyższe dane epidemiologiczne nie były do tej pory przedmiotem szczegółowych badań klinicznych, gdyż u chorych na cukrzycę główną przyczyną zgonu są powikłania sercowo-naczyniowe. Dodatkowo wykazano, że u chorych leczonych metforminą ryzyko wystąpienia nowotworu jest mniejsze niż w przypadku stosowania insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika. Wykazano także, że śmiertelność z powodu nowotworu jest niemal dwukrotnie wyższa po stosowaniu insuliny niż w przypadku leczenia metforminą [7].

Powyższe dane epidemiologiczno-kliniczne wskazują na możliwy związek pomiędzy hiperinsulinemią a ryzykiem rozwoju nowotworów nabłonkowych w warunkach klinicznych. Związek taki wykazano w badaniach laboratoryjnych na liniach komórkowych. Hiperinsulinemia zwiększa dostępność innego znanego czynnika stymulującego proliferację, jakim jest IGF-1. Zmiany w osi insulina-IGF-1 mogą stymulować rozwój istniejących subklinicznych ognisk nowotworu [8, 9]. Możliwy mechanizm może polegać na utrwaleniu zdolności do przekazywania sygnałowego stymulującego wzrost i hamowanie apoptozy [10]. Receptor insulinowy i receptor dla IGF-1 należą do grupy receptorów kinazy tyrozynowej.

Stymulacja receptorów prowadzi do fosforylacji białka IRS i aktywacji szlaku Akt (*the Akt pathway*). Towarzyszy temu aktywacja szlaku MAPK (*the Ras pathway*) i stymulacja wzrostu komórki oraz jej różnicowania poprzez regulację ekspresji genów [11].

Należy jednak krytycznie oceniać wyniki badań laboratoryjnych na liniach komórkowych, uwzględniając, że stężenie insuliny wywołujące stymulację wzrostu może być nierealnie duże w warunkach klinicznych. Druga krytyczna uwaga podkreślana przez autorów dotyczy czasu ekspozycji na insulinę w kontekście całkowitego czasu kancerogenezy – od jej zapoczątkowania do rozwoju klinicznej postaci nowotworu. Wydaje się, że kilkuletnia ekspozycja jest zbyt krótka do indukcji nowotworów litych i należałoby raczej myśleć o ewentualnej promocji wzrostu – istniejących w momencie rozpoczęcia leczenia – subklinicznych ognisk nowotworu [12].

Na stronie internetowej czasopisma *Diabetologia*, będącego organem Europejskiego Stowarzyszenia do Badań nad Cukrzycą (*European Association for the Study of Diabetes, EASD*), 26 czerwca 2009 r. ukazał się cykl publikacji, w których przedstawiono możliwy związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem u chorych na cukrzycę glarginy – długo działającego analogu insuliny – i indukcją nowotworów złośliwych.

Pierwsza z publikacji, będąca punktem wyjścia całej analizy, była oparta na danych z niemieckiej bazy działań niepożądanych i została przygotowana przez Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG*) [13]. Autorzy analizowali dane ok. 130 000 chorych i wykazali podwyższone ryzyko wystąpienia raka wraz ze zwiększeniem dawki glarginy w trakcie trwania ekspozycji. W grupie najwyższych dawek (> 40 jednostek dziennie) znalazło się 13,5% populacji otrzymującej glarginę i 46% populacji otrzymującej insulinę ludzką. W pierwszej grupie wystąpiły 103, a w drugiej 2075 nowotworów. Powyższe liczby wskazują na znaczną dysproporcję w liczebności grup, co może rzutować na prawidłowość interpretacji zależności dawka–efekt. Chorzy zmieniający typ przyjmowanej insuliny zostali wyłączeni z badania. Krytyczna analiza materiału i metodyki badań nasunęła szereg wątpliwości. Średni wiek chorych był zaawansowany i wynosił 69,5 roku. W tej grupie wiekowej występowanie nowotworów złośliwych jest częstsze niż w młodszej populacji. Ponadto, nie było danych dotyczących czasu trwania cukrzycy, stopnia jej kontroli i wskaźnika masy ciała. Brak tych istotnych informacji zaciera wpływ na występowanie nowotworów takich znanych czynników etiologicznych, jak otyłość i zespół metaboliczny towarzyszący cukrzycy, a także długość ekspozycji na insulinę i oddziaływania na receptor IGF-1. Głębsza analiza danych przedstawionych w badaniu wskazała na zasadniczo odmienne wyniki, niż przedstawione we wnioskach. Nieskorygowany wskaźnik ryzyka wystąpienia nowotworu przy porówna-

niu glarginy i insuliny ludzkiej wskazał na istotnie mniejsze ryzyko (15%) po zastosowaniu glarginy. Podobny efekt uzyskano po skorygowaniu wskaźnika ryzyka HR pod względem płci, wieku i śmiertelności z powodu dowolnej przyczyny.

Kolejne badanie autorów szwedzkich dotyczyło danych z *Rejestru leków przepisywanych, Szwedzkiego krajowego rejestru cukrzycy, Rejestru chorób nowotworowych oraz Rejestru przyczyn zgonu* [14]. Autorzy wykazali pozytywną korelację pomiędzy stosowaniem wyłącznie glarginy i wystąpieniem raka piersi. Korelacji takiej nie stwierdzono w przypadku uwzględnienia wszystkich lokalizacji nowotworów i gdy glarginę łączono z innymi typami insuliny. Jednocześnie wykazano, że stosowanie glarginy w monoterapii lub w połączeniu z innymi typami insuliny korelowało ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu dowolnej przyczyny.

Kolejne badanie zostało opracowane przez grupę epidemiologiczną *Szkockiej Sieci Badań nad Cukrzycą (SDRN)* [15]. Autorzy nie wykazali korelacji pomiędzy ryzykiem wystąpienia nowotworu w dowolnej lokalizacji i stosowaniem glarginy. Zależność taka dotyczyła jednak ryzyka wystąpienia raka piersi i stosowania glarginy (w monoterapii i w połączeniu z innymi insulinami). Zależność ta, chociaż istotna statystycznie, dotyczyła bardzo małej liczby zdarzeń.

Ostatnie badanie z opublikowanej serii dotyczyło danych z sieci informacji zdrowotnych (THIN), obejmujących ok. 300 praktyk lekarskich w Wielkiej Brytanii [16]. Autorzy wykazali, że terapia metforminą wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia raka niż stosowanie substancji stymulujących wytwarzanie insuliny i samej insuliny. Nie wykazano różnic w ryzyku wystąpienia nowotworów przy porównaniu insuliny ludzkiej i glarginy. Również analiza ukierunkowana na występowanie raka piersi nie wykazała zwiększonego ryzyka rozwoju tego nowotworu po zastosowaniu glarginy. Generalnie, zastosowanie insuliny w porównaniu z metforminą powodowało zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego i odbytnicy oraz trzustki, nie miało natomiast wpływu na ryzyko zachorowania na raka piersi i gruczołu krokowego.

Dane z przedstawionych badań nie wskazują jednoznacznie na istnienie statystycznie istotnej korelacji pomiędzy stosowaniem glarginy i indukcją nowotworów złośliwych, zwłaszcza gdy w analizie punktem odniesienia do użycia glarginy jest stosowanie różnych typów insuliny. Wykazany w badaniach szwedzkim i brytyjskim związek pomiędzy stosowaniem glarginy i wystąpieniem raka piersi wymaga potwierdzenia w innych badaniach. Przedstawione w czasopiśmie *Diabetologia* badania kliniczno-populacyjne wskazują na nie do końca udowodnione ryzyko wystąpienia nowotworu u 1–2 chorych rocznie na 1000 poddanych leczeniu glarginą. W komentarzach zamieszczonych w międzynarodowej prasie medycznej po publikacji w *Diabetologii*, krytycznej ocenie

poddano metodologię przeprowadzonych badań – dobór chorych i interpretację wyników wykonanej analizy statystycznej. W opublikowanej w *Lancecie* w 2009 r. pracy autorzy dokonali ponownej analizy statystycznej danych opublikowanych w *Diabetologii*. W przedstawionej pracy po ponownej analizie danych nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia indukcji nowotworów po zastosowaniu glarginy w porównaniu z innymi insulinami [17].

Analiza danych zawartych w stosunkowo nielicznych pracach poświęconych zagadnieniu indukcji nowotworów złośliwych przez glarginę w warunkach klinicznych dodatkowo osłabia wydźwięk prac zamieszczonych w *Diabetologii*.

W grupie 1017 chorych, których poddano leczeniu insuliną ludzką i glarginą, nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania nowotworów złośliwych, w tym raka piersi u chorych otrzymujących glarginę [18].

W kontekście przedstawionych danych klinicznych i epidemiologicznych stosowanie glarginy należy wnikliwie rozpatrzyć w grupie chorych obciążonych wywiadem rodzinnym raka piersi (i raka jajnika) oraz z wykazanymi genetycznymi predyspozycjami do wystąpienia tego typu nowotworu (nosicielstwo mutacji genu *BRCA1* oraz *BRCA2* i *TP53*).

Potencjalnie istotny dla promocji nowotworu wpływ glarginy na receptor dla IGF-1 wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych. Wykazano, że taka stymulacja, osiągnięta w warunkach laboratoryjnych, wymaga stężenia insuliny we krwi wielokrotnie przekraczającego stężenie hormonu w warunkach rzeczywistej terapii.

W kontekście analizy długości czasu potrzebnego na indukcję *de novo* nowotworów litych, rozważenia wymaga koncepcja, że duże stężenie insuliny, bez względu na jej rodzaj, może promować przyspieszony wzrost istniejących w momencie rozpoczęcia insulinoterapii subklinicznych ognisk nowotworu.

W ogólnej ocenie zysku terapeutycznego po zastosowaniu insuliny, w tym glarginy, należy uwzględnić ich niezaprzeczalny wpływ na zmniejszenie ogólnego ryzyka śmiertelności z różnych przyczyn u chorych na cukrzycę, w tym spowodowanych powikłaniami nieskutecznie leczonej choroby.

## Piśmiennictwo

1. Kabat GC, Kim M, Caan BJ, et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2009; 125: 2704-10.
2. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes Mellitus as a Predictor of Cancer Mortality in a Large Cohort of US Adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160-7.
3. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1679-87.
4. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, de González AB, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-83.

5. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856-62.
6. Zendejde LK, Nyrén O, Östenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1797-800.
7. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-5.
8. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007; 132: 2208-25.
9. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, et al. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr* 2005; 86: 867S-871S.
10. Holly JMP, Perks CM. Cancer as an endocrine problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 539-50.
11. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007; 28: 20-47.
12. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; 52: 1699-708.
13. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a kohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732-44.
14. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745-54.
15. Colhoun H, Kernthaler J, Sullivan F, et al. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52: 1755-65.
16. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-77.
17. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374: 511-3.
18. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52: 1778-88.